

**Über die freien Gehirnaminosäuren
und das Athanolamin der normalen Ratte,
sowie über das Verhalten dieser Stoffe
nach experimenteller Insulinhypoglykämie**

Franz Ludwig Böck

**Über die freien Gehirnaminosäuren
und das Äthanolamin der normalen Ratte,
sowie über das Verhalten dieser Stoffe
nach experimenteller Insulinhypoglykämie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Ludwig Böck
aus Bamberg

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. ZICKGRAF
Mithberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 20.6.1961



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einführung	5
Methodik	6
a) Material	6
b) Gewinnung und Aufarbeitung der Extrakte	6
c) Qualitative Bestimmung	7
d) Quantitative Bestimmung	8
Ergebnisse	9
A. Normalratten	9
B. Insulinratten	11
Diskussion	14
Zusammenfassung	19
Literaturverzeichnis	20



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Bei vorausgehenden Untersuchungen über die freien Aminosäuren des Liquor cerebrospinalis (1), konnte erstmals freies Äthanolamin in beachtlicher Konzentration nachgewiesen werden (2). Jedoch ist bemerkenswert, dass es im Blutserum zu den seltenen, nur in geringer Konzentration vorhandenen Substanzen gehört (3, 4), während es im Liquor, in dem alle anderen Aminosäuren nur in wesentlich geringerer Konzentration vorkommen als im Blutserum, einen wichtigen Bestandteil ausmacht. Dieser auffallende Unterschied im Verhalten der freien Aminosäuren einerseits und des Äthanolamins andererseits, legte den Gedanken nahe, dass das Liquor-äthanolamin hauptsächlich aus der Hirnsubstanz und nicht direkt aus dem Serum zu stammen scheint. Das Gehirn enthält als kephalinreichstes Organ des Körpers (5-7) sehr viel freies (8) und gebundenes (5-7, 9-15) Äthanolamin. Letzteres vor allem in der Fraktion der Acetalphospholipide (13-20). Diese Stoffe müssen von der Gehirnzelle aus niedermolekularen Grundbausteinen auf- und wieder zu diesen abgebaut werden (21-35), da die Bluthirnschranke für diese unpassierbar ist (21). Dabei gelangen sie in die Extrazellulärflüssigkeit und damit in den mit dieser kommunizierenden (36-43) Liquor. In den Liquorraum eingebrachtes radioaktives Phosphat wird umgekehrt von den Gehirnzellen aufgenommen und in Phosphatide eingebaut (44).

Heute scheint man der Auffassung zu sein, dass der Phosphatidumsatz des Gehirns unter physiologischen Verhältnissen grösser zu sein scheint (45), als man früher annahm (24, 46-53). Dabei werden die Kephaleine von allen anderen Gehirnposphatiden am schnellsten umgebaut (21, 22, 27, 54, 55). Trotzdem sind sie vorwiegend als Baustoffe aufzufassen. Ihre Stoffwechselrate ist geringer als die der labileren Energiestoffe. Jeder plötzliche Phosphatidabbau, der an sich fermentmässig möglich ist (21, 27, 28), sollte daher in Gehirn und Liquor mit einer messbaren Vermehrung von Phosphatidspaltstücken (13, 14, 56-60), wie Äthanolamin, Serin, Cholin und Inosit einhergehen, vorausgesetzt, dass die Phosphatidspaltung schneller erfolgt, als der weitere Abbau der frei werdenden Spaltstücke. Deren Bestimmung würde dann indirekt den Schluss auf einen im Gehirn vorsichgehenden Phosphatidabbau erlauben.

Eine Möglichkeit dies zu prüfen bietet das experimentelle Insulinkoma. Seit langem ist bekannt, dass es im Insulinschock zu einem ungewöhnlich starken Abbau der Gehirnlipide, insbesondere aber der Phosphatide kommt (61-63), der schon wenige Stunden nach einer einmaligen Insulinapplikation in hohen Dosen 10% der gesamten Hirnphosphatide betragen kann (62). Dieser Abbau soll auch dann erfolgen, wenn durch gleichzeitig laufende Traubenzuckergaben ein Abfall des Blutzuckerspiegels und damit ein Nährstoffmangel der Gehirnzellen, hypoglykämische Krämpfe und ein Insulinkoma verhindert werden (63). Ob dann Störungen des intermediären Zuckerstoffwechsels den Abbau der Phospholipide und ihre Mitverwendung als energielieferndes Substrat erfordern, ist ungeklärt. Wiederholte Insulinapplikation in höheren Dosen führt schliesslich zu Zelluntergang und histologischen Veränderungen (62, 64-72).

Seit den Untersuchungen von Dawson u. a. wissen wir ferner, dass im Insulinschock nicht nur Phosphatide abgebaut werden, sondern dass es auch zu einer signifikanten Verminderung gewisser freier Gehirnaminosäuren kommt (73-75). Diese dürften als Oxydationssubstrat an Stelle der Glukose in den Stoffwechsel eingeschleust werden (74). Wahrscheinlich ist das ausser bei Aminosäuren und Phosphatiden auch bei Nucleinsäuren und anderen Strukturbestandteilen des Gehirns möglich (76-78).

Geiger u. a. beobachteten bei der direkten elektrischen Reizung des Gehirns einen mit gesteigerten Stoffwechsel einhergehenden hohen Verbrauch an freien Aminosäuren (79). Daher wurden auch die Untersuchungen auf diese ausgedehnt. Es sollte erstens geklärt werden, ob es bei dem im Insulinkoma anzunehmenden Phosphatidabbau zum Freiwerden und zur Anhäufung niedermolekularer Phosphatidbausteine, wie Äthanolamin, Serin und Cholin kommt und ob zweitens gleichzeitig andere, zur Energielieferung gebrauchte Aminosäuren verschwinden. Wir erwarteten dabei ein gegensätzliches Verhalten dieser beiden Stoffgruppen. -

METHODIK

a) Material

Als Versuchstiere dienten 80 Albinoratten im Gewicht von 160-200 gr. 46 Ratten wurden für Versuche zur Standardisierung der Methodik, sowie zur Ermittlung der günstigsten Insulindosis und Schockdauer verwendet. Diese Serien sind für die statistische Auswertung zu klein und bleiben daher unberücksichtigt. Die mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich nur auf die zuletzt in den Versuch genommene Rattenreihe von 34 Tieren. 15 dienten als Kontrollen, 19 bekamen Altinsulin ("Horm") in einer Dosis von 0,1 IE/gr Körpergewicht (16-20 IE/Ratte) subcutan. Schon nach 30 Minuten sträubten die Tiere ihr Fell, wurden unruhig und schreckhaft. Später wurden sie wieder ruhiger und nach 2 Stunden zunehmend apathisch. Nach etwa 4 Stunden traten die ersten tonisch - klonischen Krämpfe auf. Nach 5 Stunden wurden sie in tiefer Somnolenz durch einen kräftigen Scherenschlag dekapitiert und der Kopf zur Unterbrechung weiterer Stoffwechselvorgänge sofort in flüssige Luft getaucht. Dies ist notwendig, da sich sonst infolge der im Gehirn vorhandenen Proteinaseaktivität der Aminosäuregehalt schnell ändert (80, 81). Die in gleicher Weise getöteten Normalratten wurden vorher etwa 1 Minute lang ganz leicht mit Äther narkotisiert. Eine tiefere Narkose wurde mit Absicht vermieden, da diese ebenfalls die Konzentration der freien Gehirnaminosäuren verändern kann (82, 83).

b) Gewinnung und Aufarbeitung der Extrakte

Bevor die festgefrorenen Köpfe mit einem Skalpell sagittal gespalten wurden, wurden sie kurze Zeit im Kühlraum bei etwa 0 Grad abgestellt, denn bei dieser Temperatur liessen sich die Gehirne leichter und vollständiger herauslösen. Nach der Wägung (Hirngewichte 1,6 - 1,9 gr) wurden diese 3 Minuten mit 10 ml einer

vorgekühlten Salzsäure - Acetonlösung (1 Teil 0,1 n HCl auf 4 Teile Aceton) im Homogenisator nach Potter in einer Kältemischung homogenisiert. Nach mehrmaligem Nachspülen mit Aceton wurde das Homogenat 15 Minuten bei 12000 U/Min. zentrifugiert und die überstehende klare Lösung durch vorsichtiges Dekantieren vom Eiweiss- und Salzniederschlag getrennt. Der Rückstand wurde nochmals mit salzsaurem Aceton ausgewaschen und erneut abzentrifugiert. Dieses Verfahren lieferte die grösste Aminosäureausbeute. Wurde mit weniger HCl, mit Aceton oder Alkohol allein extrahiert, so war die Ausbeute geringer. Die Zentrifugate wurden dann unter geringem Vakuum und unter Kontrolle, um ein "Überkochen" der Lösung zu verhindern, im Exikator zur Trockene eingengt und anschliessend mit 8 ml dest. Wasser aufgenommen. Um die Lipide und Salze zu entfernen, wurde 2 mal mit Äther in einem Schütteltrichter extrahiert und anschliessend elektrolitisch entsalzt. Dazu fand eine modifizierte Astrupapparatur (1) Verwendung. Die Entsalzungszeit betrug einheitlich 20 Minuten um grössere Aminosäureverluste zu vermeiden. Nach dem Entsalzen wurde die Lösung filtriert. Das Filter wurde mehrmals mit dest. Wasser nachgewaschen und dann mit Ninhydrin gefärbt um Verluste beim Filtrieren auszuschliessen. Färbte sich das Filter noch schwach an, so wurde der ganze Versuch verworfen. Filtrat und Waschwasser wurden vereinigt und im Vakuum vorsichtig zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mit 0,15 ml 0,1 n HCl pro Gramm ursprüngliches Gehirngewicht aufgenommen und zur Chromatographie verwendet.

c) Qualitative Bestimmung

Zur qualitativen Bestimmung der nur in geringer Konzentration vorhandener Stoffe diente ein kombiniertes hochspannungselektrophoretisch - papierchromatographisches Verfahren (1). Dabei werden die punktförmig aufgetragenen Substanzen zunächst in erster Dimension elektrophoretisch getrennt. Dazu wurde eine modifizierte Apparatur nach Werner und Westphal (85) verwendet. Als Puffer diente ein Gemisch aus Ameisensäure - Eisessig - Wasser im Verhältnis 1 : 3 : 16 (ph 1,9). Klemmspannung: 3000 V (50 V/cm); Stromstärke: 25 mAmp.; Elektrophoresedauer 90 Minuten; Papier: Schleicher und Schüll 2043 b (Format 35 cm x 60 cm). Nach dem Trocknen wurden die Bögen in zweiter Dimension 16 Stunden in Butanol - Eisessig - Wasser im Verhältnis 4 : 1 : 5 aufsteigend chromatographiert, erneut getrocknet und zur Erzielung besserer Trennungen nochmals für 16 Stunden im gleichen Gemisch chromatographiert, dann mit Ninhydrin nach Levy und Chung (86) gefärbt und bei etwa 80 Grad im Trockenschrank 10 Minuten lang entwickelt. Die Auftragsmenge war einheitlich 0,02 ml entsprechend 133,3 mg Hirngewebe. Weitere methodische Einzelheiten sind aus den Arbeiten von Knauff u. a. (1,2) ersichtlich.

Zum besseren Nachweis der sich mit Ninhydrin schlechter anfärbenden oder nur in Spuren vorhandenen Aminosäuren dienten Spezialfärbungen. Wir fertigten zu diesem Zweck getrennte, eindimensionale Elektropherogramme an und trugen

hier jeweils grössere Substanzmengen (0,08 ml entsprechend 533 mg Hirngewebe) auf. Verwendet wurde die Isatinfärbung nach Acher (87) (Prolin: blau, Lysin: rosa, Phenylalanin: grün, Tryptophan: rostbraun), die Pauly'sche Diazoreaktion (88) (Histidin: kirschrot, Tyrosin: rot) und die für Methionin spezifische Färbung mit Platintetrachlorid und Natriumjodid (89). Cholin konnte mit der Färbung nach Levine und Chargaff (90) in der Modifikation von Bevan (91) nachgewiesen werden. Es färbte sich dabei leichtend blau.

d) Quantitative Bestimmung

0,01 ml derselben Lösung, die zur Anfertigung der kombinierten Elektrophore-Chromatogramme verwendet wurde (entsprechend dem Extrakt aus 66,76 mg Gehirn), trugen wir strichförmig auf 4 cm breite, 40 cm lange, parallele Streifen auf, die durch 1 cm breite Einschnitte voneinander getrennt waren und nur am unteren und oberen Rand miteinander zusammenhängen. Der ganze Filterpapierbogen (Schleicher und Schüll 2043 b) war 19 cm breit und in 4 solche Streifen unterteilt. Auf einen Streifen kam der Gehirnextrakt, auf die benachbarten Streifen wurden genau bekannte, ähnlich zusammengesetzte Testamino-säuregemische in verschiedener Konzentration aufgetragen. Mit jedem Gehirnextrakt wurden 3 Filterpapierbogen beschickt, die in 3 verschiedenen Laufmitteln (Butanol - Eisessig - Wasser 4 : 1 : 5, Methyläthylketon - Pyridin - Wasser 7 : 1,5 : 1,5, Isopropanol - Eisessig - Wasser 7 : 1,5 : 1,5) aufsteigend chromatographiert wurden. Nach 24 Stunden wurden die Streifen getrocknet, anschliessend für weitere 24 Stunden im gleichen Laufmittel chromatographiert und dann mit Ninhydrin nach Bode (92) gefärbt und im Trockenschrank entwickelt. Anschliessend wurden die einzelnen Streifen, auf denen meistens 10-12 deutlich getrennte Banden sichtbar waren, vom Bogen getrennt, mit Transparenzöl (Bromnaphthalin - Paraffin im Verhältnis 1 : 1) im Vakuum transparent gemacht und mit einem automatisch schreibenden Extinktionsmessgerät (Elphorintegraph, Bender & Hobein) bei der Wellenlänge $\lambda = 578 \text{ m}\mu$, dem Extinktionsmaximum der entstehenden Ninhydrinfärbung vermessen. Die Extinktionskurven wurden in üblicher Weise ausplanimetriert und die erhaltenen Werte auf die Werte der gleichzeitig auf dem selben Bogen mitchromatographierten Testlösungen bekannter Konzentration bezogen. Fehler durch ungleichmässige Färbung von Bogen zu Bogen, durch wechselnde Retention im Papier etc. werden so weitgehend ausgeschaltet, da alle diese Faktoren die Testgemische in gleicher Weise beeinflussen. Die Fehlergrenze für papierchromatographische Aminosäurebestimmungen liegt bei diesem Vorgehen bei $\pm 3\%$ (93-95). Die in jedem Falle durchgeführte Parallelchromatographie in drei verschiedenen Laufmitteln gestattete die meisten Aminosäuren auf wenigstens einem Streifen von allen anderen abzutrennen und getrennt zu bestimmen. Nur Asparaginsäure, Isoleucin-Leucin, Lysin-Ornithin, Serin, Threonin und Valin bildeten auf keinem Streifen eine selbständige Bande. Asparaginsäure, Serin, Threonin und Valin waren jedoch mit einer Aminosäure kombiniert, deren Menge auf einem zweiten Streifen einzeln bestimmt werden konnte. Ihr Extinktionswert wur-

de errechnet und von dem der gemeinsamen Bande abgezogen. Die Differenz konnte dann auf die sonst nicht trennbare Aminosäure bezogen werden. Isoleucin-Leucin und Lysin-Ornithin wurden nur gemeinsam bestimmt. Die fertig ausgewerteten Streifen wurden später mit Äther entfettet und zur Haltbarmachung mit Kupfer (0,4 ml Acidum nitricum + 2 ml Cuprum nitricum + 200 ml Aceton) besprüht. Weitere methodische Einzelheiten sind aus der Arbeit von Knauff u. a. (95) ersichtlich.

ERGEBNISSE

A. NORMALRATTEN

Abb. 1 zeigt ein mit Ninhydrin gefärbtes Elektrophero-Chromatogramm vom Gehirnextrakt einer Kontrollratte.

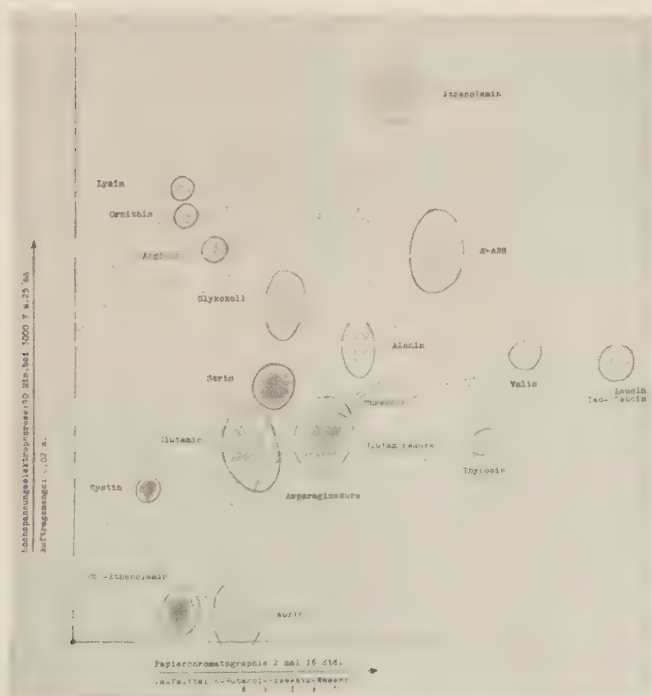


Abb. 1: Kombiniertes Hochspannungselektropherochromatogramm. ☒ = Auftragsstelle. Hochspannungselektrophoretische Trennung bei 3000 V (50 V/cm), 25 mAmp., 90 Min., pH 1,9. Danach aufsteigende Papierchromatographie senkrecht zur elektrophoretischen Trennrichtung 2 x 16 Std. in Butanol-Eisessig-Wasser 4 : 1 : 5. Färbung mit Ninhydrin nach l. c. (86). Auftragsmenge 0,02 ml, entsprechend dem Extrakt aus 133,3 mgr Hirngewebe.

Man erkennt 18 - 20 durch verschiedene Aminosäuren und Amine hervorgerufene Flecken. Im Original-Chromatogramm heben sie sich wesentlich deutlicher von einander ab, da die Färbung nach Levy und Chung (86) sehr differente und für die einzelnen Aminosäuren charakteristische Farbnuancen liefert. Es sind dort noch einige schwächere, auf der Abb. 1 nicht sichtbare Flecken erkennbar.

Folgende Stoffe wurden regelmässig nachgewiesen: Äthanolamin, Alanin, γ -Aminobuttersäure, Arginin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Histidin, Isoleucin-Leucin, Lysin, Methionin, Ornithin, Phenylalanin, Phosphoäthanolamin, Prolin, Serin, Taurin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin und Valin. Dazu kamen manchmal einige undefinierte Substanzen, die sich ebenfalls mit Ninhydrin färbten, wahrscheinlich Peptide.

Die stärksten Flecken wurden durch Glutaminsäure, Glutamin, γ -Aminobuttersäure, Taurin, Äthanolamin und Phosphoäthanolamin verursacht. Der Nachweis von Arginin, Methionin und Prolin gelang auf besonderen, mit Spezialfärbungen behandelten, eindimensionalen Chromatogrammen. Ferner wurde stets Cholin qualitativ nachgewiesen. Auch dazu bedienten wir uns einer Spezialfärbung auf eigenem Chromatogramm.

Die Abb. 2 zeigt einen quantitativ ausgewerteten eindimensionalen Original-Chromatographiestreifen. Darüber befindet sich die zugehörige Extinktionskurve, die sich aus 10 klar getrennten und gut auswertbaren Gauss-Kurven zusammensetzt. Die quantitative Berechnung ergab für 15 Normalratten die in Tab. 1 zusammengefassten Werte. Die in geringerer Konzentration auf den zweidimensionalen Elektrophero-Chromatogrammen qualitativ nachgewiesenen Stoffe Arginin, Histidin, Methionin, Phenylalanin, Prolin und Tryptophan wurden nicht quantitativ bestimmt.

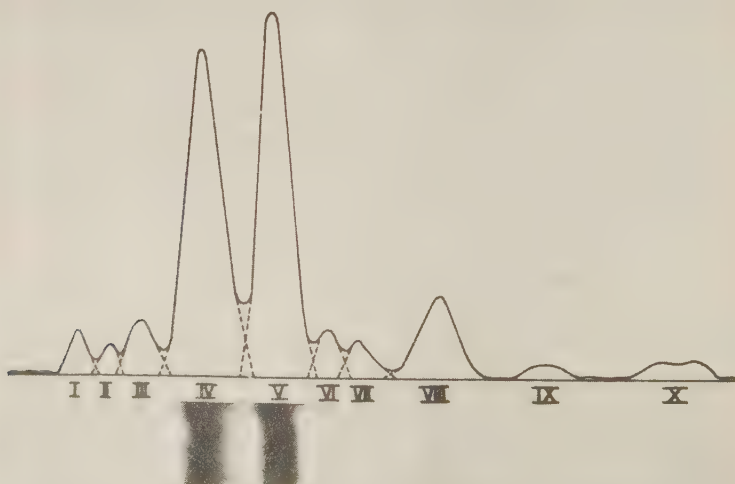


Abb. 2: Eindimensionaler Chromatographiestreifen der freien Gehirnaminosäuren einer normalen Ratte nach Chromatographie in Butanol-Eisessig-Wasser 4 : 1 : 5. Färbung mit Ninhydrin (später zur Haltbarmachung mit Kupfer besprüht). Darüber die zugehörige Extinktionskurve. Auftragsmenge 0,01 ml entsprechend dem Extrakt aus 66,7 mgr Hirngewebe. Man erkennt 10 gut getrennte Gausskurven, die eine exakte quantitative Auswertung erlauben.

Tab. 1: Mengen verschiedener freier Aminosäuren und Amine in $\mu\text{g}/\text{gr}$ frisches Gehirngewebe bei normalen Ratten

Aminosäure	Mittelwert $\pm$ δ	Schwankungsbreite	Literaturwerte
Äthanolamin	191,5 $\pm$ 7,9	180,0 - 202,5	207 ⁸
Alanin	60,8 $\pm$ 4,7	52,2 - 69,8	54 ¹⁰² , 84 ⁸
γ -ABS	360,6 $\pm$ 14,7	332,1 - 384,4	86 ⁹⁷ , 204 ¹⁰² , 234 ⁸ , 389 ⁷⁵
Asparagins.	226,1 $\pm$ 19,7	190,8 - 246,3	52 ⁹⁸ , 297 ⁸ , 361 ¹⁰² , 416 ⁷⁵
Cystin	12,0 $\pm$ 0,7	11,2 - 12,8	10 ⁸
Glutamin	553,7 $\pm$ 28,2	514,4 - 600,0	325 ⁷⁵ , 500 ⁸ , 570 ¹⁰² 570 ¹⁰⁰ , 740 ⁷⁴ , 780 ⁸³ 790 ⁸² , 790 ¹⁰¹ , 843 ⁹⁶
Glutamin-säure	1206,9 $\pm$ 65,0	1089,5 - 1321,9	128 ⁹⁸ , 1208 ⁸ , 1480 ⁷³ 1570 ⁷⁴ , 1580 ¹⁰² , 1720 ⁸³ 1600 ⁹⁶ , 1600 ¹⁰⁰ , 1609 ⁷⁵
Glykokoll	146,5 $\pm$ 11,0	125,0 - 162,8	95 ¹⁰² , 101 ⁸
Leuc./Isoleucin	51,8 $\pm$ 2,6	48,5 - 57,2	18 ⁹⁹ , 298 ¹ , 30 ⁸
Lysin/Ornithin	13,5 $\pm$ 1,9	10,0 - 16,5	20 ⁸ , 28 ⁸¹ , 31 ⁹⁹ , 6 ⁸
P-Äthanolamin	182,3 $\pm$ 16,3	156,0 - 206,6	16 ⁹⁸ , 220 ¹⁰² , 419 ⁸
Serin	69,7 $\pm$ 3,0	64,3 - 73,9	75 ¹⁰² , 76 ⁸
Taurin	333,9 $\pm$ 9,9	318,8 - 346,5	33 ⁹⁸ , 240 ⁸ , 665 ¹⁰²
Threonin	42,3 $\pm$ 3,7	37,7 - 48,6	26 ⁸ , 102 ⁹⁹ , 125 ⁸¹
Tyrosin	11,0 $\pm$ 2,2	8,7 - 14,6	12 ⁸ , 21 ⁸¹ , 21 ⁹⁹
Valin	14,9 $\pm$ 0,6	13,8 - 16,3	12 ⁸¹ , 14 ⁹⁹ , 21 ⁸

B. INSULINRATTEN

Das Fleckenmuster der qualitativen Elektrophero-Chromatogramme von Hirnextrakten mit Insulin behandelte Ratten entsprach insofern dem der Normalratten, als keine neuen Flecken hinzutraten oder bekannte Flecken verschwanden. Die Chromatogramme wurden hauptsächlich zur Beurteilung der nicht quantitativ bestimmbaren Spuren-Aminosäuren wie Arginin, Histidin, Methionin, Phenylalanin, Prolin und Tryptophan angefertigt. Die Fleckengröße und Farbdichte dieser Substanzen schien im allgemeinen abzunehmen. Jedoch bereitete die Beurteilung mit bloßem Auge oft Schwierigkeiten, zumal bekanntlich die Ninhydrinfärbung von Bogen zu Bogen nicht ganz einheitlich ausfällt. Eine Konzentrationszunahme von Cystin,

Serin, Äthanolamin und Phosphoäthanolamin war schon auf den qualitativen Chromatogrammen meist deutlich erkennbar. Ebenso war auch der Cholinleck stets grösser und etwas intensiver gefärbt.

Die quantitative Bestimmung lieferte dann für die meisten Substanzen exakte Werte. Tabelle 2 gibt einen Überblick. Der gefundene Unterschied zwischen Normal- und Schockratten ist dabei für Äthanolamin, Alanin, γ -Aminobuttersäure, Cystin, Glutamin, Glutaminsäure, Leucin-Isoleucin, Phosphoäthanolamin, Serin, Threonin und Valin statistisch gesichert. Die Signifikanz für den Unterschied der Mittelwerte zwischen Normal- und Schockratten wurde nach der Formel:

$$t = \frac{x_1 - x_2}{d} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}} \quad \text{berechnet.}$$

$$\text{Dabei ist } d = \sqrt{\frac{S_1^2 (N_1 - 1) + S_2^2 (N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Für Asparaginsäure, Glykokoll, Lysin-Ornithin, Taurin und Tyrosin wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

Aminosäure	Mittelwert $\pm$ $\bar{S}$	Schwankungsbreite
Äthanolamin	285,5 $\pm$ 25,2	225,0 - 355,2
Alanin	40,8 $\pm$ 7,6	27,0 - 58,4
γ -ABS	309,5 $\pm$ 28,5	250,1 - 388,7
Asparaginsäure	224,7 $\pm$ 28,5	171,0 - 292,4
Cystin	29,9 $\pm$ 4,0	22,5 - 40,5
Glutamin	361,6 $\pm$ 47,4	253,2 - 468,8
Glutaminsäure	923,9 $\pm$ 102,9	720,0 - 1163,9
Glykokoll	139,8 $\pm$ 13,7	112,5 - 173,1
Leuc./Isoleuc.	42,9 $\pm$ 7,4	32,6 - 55,7
Lysin/Ornithin	15,1 $\pm$ 4,4	8,4 - 25,5
P-Äthanolamin	234,3 $\pm$ 21,5	185,9 - 280,0
Serin	136,0 $\pm$ 16,3	112,5 - 189,0
Taurin	338,8 $\pm$ 31,5	248,7 - 398,1
Threonin	36,3 $\pm$ 5,6	25,7 - 51,2
Tyrosin	11,8 $\pm$ 3,2	6,8 - 16,4
Valin	12,6 $\pm$ 2,1	9,4 - 16,9

Tabelle 2

Mengen verschiedener freier Aminosäuren und Amine in $\mu\text{gr/gr}$ frisches Gehirngewebe bei 19 im Insulinkoma getöteten Ratten.

In Abb. 3 sind die Werte für Normal- und Schockratten in graphischer Darstellung einander gegenübergestellt.

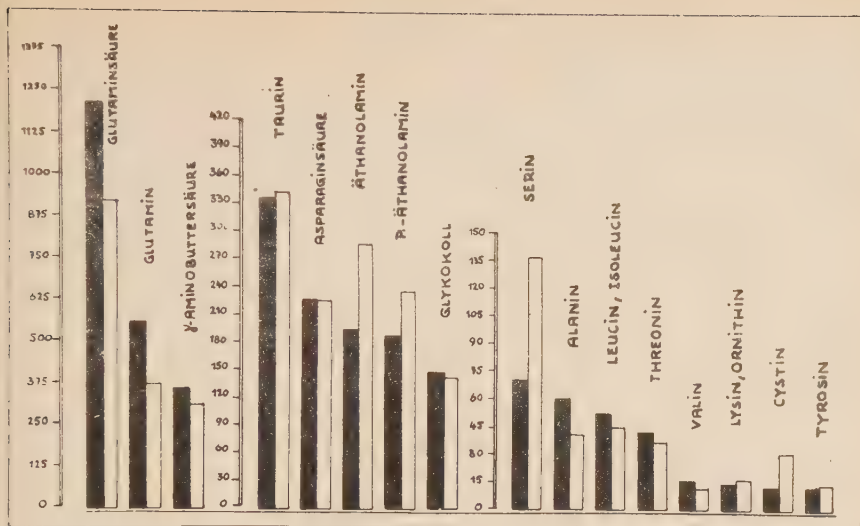


Abb. 3: Freie Aminosäuren in $\mu\text{g}/\text{gr}$ Gehirngewebe aus Hirnextrakt von Normal- und Insulinratten in graphischer Darstellung. Schwarze Säulen Normalratten, weisse Säulen Insulinratten. Die Säulen sind nach der absoluten Aminosäuremenge für Normalratten geordnet.

Man erkennt sehr deutlich die starke Zunahme von Äthanolamin, Phosphoäthanolamin, Serin und Cystin. Die Abnahme ist bei den in hoher Konzentration vorhandenen Stoffen Glutaminsäure, Glutamin und γ -Aminobuttersäure absolut am grössten. Berücksichtigt man jedoch auch die relative Abnahme in Prozent der Norm und nimmt als Ausgangswert die Mittelwerte der Kontrolltiere, dann ordnen sich die Aminosäuren in folgende Reihe: Asparaginsäure, Glycin, Lysin-Ornithin, Taurin und Tyrosin sind nur wenig oder gar nicht verändert, alle anderen Aminosäuren nehmen ab in steigender Reihenfolge von Glutamin, Alanin, Glutaminsäure, Leucin-Isoleucin, Valin, Threonin bis zur γ -Aminobuttersäure. In diese Reihe gehören auch die meisten der nicht quantitativ bestimmten Spurenaminosäuren.

Auch Cholin konnte leider nicht quantitativ bestimmt werden, da die zur Verfügung stehende einschlägige Färbung nur einen ziemlich geringen Kontrast liefert. Ausserdem kam es bei der Chromatographie zu Schwanzbildungen, bei der Elektrophorese zu erheblichen Zonenimperfectionen. Eine exakte Auswertung mit dem Extinktionsschreiber war daher nicht möglich. Wir beobachteten im Insulinkoma stets eine erhebliche Konzentrationszunahme, die sich jedoch nur ungefähr aus der Zunahme von Fleckengrösse und Farbdichte der zweidimensionalen Elektropherogramme abschätzen liess und 50% betragen dürfte.

DISKUSSION

Arbeiten über die quantitative Zusammensetzung der freien Aminosäuren des normalen Gehirns sind bisher noch ziemlich spärlich. Für die meisten Aminosäuren finden sich in der gesamten Weltliteratur nur zwei oder drei, oft mit verschiedener Methodik erzielte und sich widersprechende Angaben. Manchmal unterscheiden sich die Werte verschiedener Autoren um mehr als eine Zehnerpotenz. Nur für Glutaminsäure und Glutamin liegen mehrere, gut übereinstimmende Werte vor. In Tab. 1 sind in der letzten Spalte für die von uns bestimmten Stoffe die bisherigen Literaturangaben (8, 73-75, 81-83, 96-103) zusammengestellt. Unsere Werte liegen für jede einzelne Aminosäure in diesem Bereich. Weitere von einigen Autoren angegebene Spuren-Aminosäuren (8, 104), haben wir nicht quantitativ bestimmt.

Unterschiede zwischen unseren und fremden Werten können durch verschiedene Methodik bedingt sein. Wir haben die Gehirne mit salzsaurem Azeton extrahiert, während sonst meist verdünnte Trichloressigsäure verwendet wurde. In den Banden der 16 von uns quantitativ bestimmten Stoffe, sind wahrscheinlich noch andere auf zweidimensionalen Elektropherogrammen qualitativ nachgewiesene Spuren-Aminosäuren mit enthalten. Bei mikrobiologischer Bestimmung oder bei Trennung der Gemische an der Ionenaustauschersäule können sie unter Umständen allein erfasst werden. Daraus müssen sich dann für einzelne Aminosäuren etwas andere Werte ergeben. Ein solch kleiner Fehler durch nicht abgetrennte Spurenstoffe würde in unseren Chromatogrammen jedoch einheitlich in Erscheinung treten und daher unsere Ergebnisse beim Insulinkoma nicht wesentlich verfälschen.

Vergleichen wir das Aminosäurespektrum unserer Gehirnextrakte mit den aus früheren (1-3, 95, 103) und fremden Arbeiten (8, 39, 105-113) bekannten Aminosäurespektren von Liquor und Blutplasma, so finden wir eine weitgehendere Übereinstimmung zum Liquor als zum Plasma. Gewisse kleinere Unterschiede zwischen Gehirnextrakt und Liquor sind verständlich. Das eine Mal handelt es sich um eine extrazelluläre Flüssigkeit, das andere Mal werden auch die in der Zelle vorhandenen Stoffe mit erfasst. Am deutlichsten ist dies bei Phosphoäthanolamin und γ -Aminobuttersäure. Im grossen und ganzen sind die Verhältnisse im Liquor jedoch ein gewisses Spiegelbild der Verhältnisse im Gehirn. Aus der Bestimmung der Liquoraminosäuren sind daher Rückschlüsse auf die Gehirnaminosäuren erlaubt. Diese Übereinstimmung stützt die Ansicht, dass neben der Bluthirn- bzw. Blutliquorschranke, keine eigene Hirnliquorschranke anzunehmen ist (36-43).

Der Vergleich der Werte für freie Aminosäuren aus Blutplasma und aus Gehirn lehrt darüber hinaus einen weiteren Unterschied. Zwischen verschiedenen Individuen wurde bei Mensch (95) und Ratte (103) für die meisten Einzelaminosäuren des Blutplasmas eine ziemlich beträchtliche individuelle Streubreite gefunden, während der Gesamtaminostickstoff nur in mässigen Grenzen schwankte. Bei den mit gleicher Methodik bestimmten freien Gehirnaminosäuren normaler Ratten war die individuelle Streuung dagegen auch für fast sämtliche Einzelaminosäuren ausser-

ordentlich gering. Offenbar ist der Aminosäuregehalt des Gehirns im Vergleich zu demjenigen des Blutserums also sehr konstant. Auch unter verschiedenen experimentellen Bedingungen scheint er viel geringeren Schwankungen zu unterliegen wie derjenige anderer Organe (114, 115).

Demgegenüber sind die Veränderungen nach Insulinüberdosierung besonders stark. Die einzelnen Aminosäuren verhalten sich dabei jedoch recht unterschiedlich. Die Konzentration von Glutaminsäure, Glutamin, γ -Aminobuttersäure, Alanin, Glykokoll, Isoleucin-Leucin, Threonin, Valin und eine Reihe von nicht quantitativ bestimmten Spurenaminosäuren fällt im Insulinkoma mehr oder weniger stark ab. Bekannt war dies bisher nur für Glutaminsäure (73-75), für Glutamin (75) und für γ -Aminobuttersäure (75). Auch bei uns ist der Abfall dieser drei, die Hauptmenge der Gehirnaminosäuren ausmachenden Substanzen absolut am grössten. Aber auch für die anderen Aminosäuren dieser Gruppe ist er statistisch gesichert, relativ sogar z. T. noch grösser.

Eine Deutung dieser Befunde kann nur mit Vorsicht versucht werden. In vitro werden bei Glukosemangel die meisten freien Aminosäuren des Hirngewebes verbrannt und verschwinden (116). Dawson, der den starken Glutaminsäureabfall im Insulinkoma in vivo zuerst beobachtete (73, 74), nimmt auch hier einen der Energiegewinnung dienenden Abbau an. Als sehr reagible Substanz spielt Glutaminsäure im Hirnstoffwechsel eine besondere Rolle (117). Ihre Fähigkeit zur Desaminierung, zur Transaminierung, zu Amidierung und Harnstoffbildung und zur Decarboxylierung und weiterem Abbau im Zitronensäurecyclus sichert ihr eine gewisse Schlüsselstellung (102). Rein mengenmässig ist im Hirn wesentlich mehr freie Glutaminsäure vorhanden als Glukose (100). Auch in vitro wird sie vom Gehirngewebe oxydiert (116, 119). Es ist daher durchaus vorstellbar, dass das Gehirn bei Glukosemangel auf diese Reserve zurückgreift.

Die beiden anderen absolut am stärksten abfallenden Aminosäuren Glutamin und γ -Aminobuttersäure, sind mit der Glutaminsäure nahe verwandt und stehen mit ihr im Gleichgewicht (97, 117, 120, 121). Glutamin kann auch in vitro in gleicher Weise verbrannt werden wie Glutaminsäure (119) und bei Glukosemangel die Hirnatmung aufrecht erhalten. Das Kohlenstoffgerüst der γ -Aminobuttersäure kann nach Transaminierung und Oxydation als Bernsteinsäure in den Krebs-Cyclus eintreten (121).

Dass die γ -Aminobuttersäure viel weniger abfällt als die beiden verwandten Stoffe, mag damit zusammenhängen, dass sie eine Substanz von hoher physiologischer und pharmakologischer Wirksamkeit ist, die eine besondere Rolle bei der synaptischen Übertragung spielt und daher fast einem Wirkstoff gleichkommt (120, 121-130). Dies lässt besondere Mechanismen zur Konstanterhaltung ihrer Konzentration vermuten. Ob ihr Abfall während der Insulinhypoglykämie und der damit verbundene Wegfall ihrer Hemmwirkung bei der synaptischen Übertragung mit für das Auftreten der hypoglykämischen Krampfbarkeit verantwortlich ist, lassen wir dahingestellt.

Glycin steht mit Serin, mit Äthanolamin und Cholin im Gleichgewicht, also

mit Substanzen, die im Insulinkoma stark vermehrt werden. Vielleicht erklärt die Möglichkeit einer laufenden Glycin-Neubildung aus diesen Stoffen, oder aus Glutathion den im Vergleich zu verwandten Aminosäuren ziemlich geringen, statistisch nicht ganz gesicherten Glycinabfall.

Den Aminosäureabfall im Gehirn während der Insulinhypoglykämie durch die Annahme ihrer Abwanderung ins Blut zu erklären, halten wir für unwahrscheinlich. Glutaminsäure und γ -Aminobuttersäure, die im Gehirn mit am stärksten abfallen, können die Bluthirnschranke kaum passieren (100, 101, 123, 126, 127). Wenn man im Insulinkoma eine vermehrte Durchgängigkeit der Bluthirnschranke für Aminosäuren annimmt, müssten sich alle Stoffe gleichmässig verhalten. Dies ist jedoch nicht der Fall. Zudem hat Weil-Malherbe gezeigt (128), dass auch während der Insulinhypoglykämie die Bluthirnschranke für Glutaminsäure nicht passierbar ist. Zwar ist bemerkenswert, dass bei der isolierten Durchströmung des Katzenshirns mit glukosefreier Erythrozytensuspension die Aminosäurekonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit ansteigt (78), jedoch besteht hier ein erhebliches und dem Zustand bei intakter Hirndurchblutung entgegengesetztes Konzentrationsgefälle für Aminosäuren. Ausserdem sind neben dem Glukosemangel noch andere Faktoren zu berücksichtigen, die die Schrankenfunktion direkt beeinträchtigen dürften.

Die Konzentration von Asparaginsäure, Lysin-Ornithin, Taurin und Tyrosin bleibt im Insulinkoma etwa gleich. Bei Taurin scheint dies Verhalten einleuchtend. Es ist ein vom Gehirn nicht weiter abbaubares Spaltprodukt des Cystins, das als energielieferndes Substrat nicht in Frage kommt.

Die fehlende Asparaginsäureverminderung ist schwieriger zu erklären. Cravioto und Mitarbeiter fanden im Insulin sogar einen Anstieg und machten eine Aktivierung der Transaminierungsreaktionen dafür verantwortlich (75). In den in vitro Versuchen von Walshe (119) fiel die Asparaginsäure ebenfalls am wenigsten ab. Er nimmt an, dass über die Asparaginsäure andere Aminosäuren in den Zitronensäurecyclus eingeschleust werden und sie dabei selbst am längsten übrigbleibt. Dies ist möglich, jedoch ist dann der Grund für den beobachteten Unterschied zum Verhalten der ähnlich gebauten und mit gleicher Funktion ausgestatteten Glutaminsäure nicht ganz klar.

Tyrosin ist wahrscheinlich durch seinen schwer spaltbaren Benzolring vor schnellem Abbau geschützt.

Bei Serin, Äthanolamin, Phosphoäthanolamin und Cholin, deren Konzentration während der Insulinhypoglykämie ansteigt, handelt es sich um Bausteine von Phosphatiden, also von Stoffen, die im Insulinkoma (61-63) oder sonst bei vermindertem Glukoseangebot abgebaut und wahrscheinlich vom Gehirn als energielieferndes Substrat verwendet werden (78). Dabei kommt es offenbar zum Freiwerden und zur Anhäufung ihrer niedermolekularen Bruchstücke.

Allerdings lässt sich über das absolute Ausmass dieser Freisetzung allein aus der Bestimmung der freien Gehirnaminosäuren nichts aussagen, da nicht bekannt ist, eine wie grosse Menge der entstehenden Spaltstücke sofort weiter verbrannt

oder umgebaut wird. Denn wahrscheinlich werden beim Phosphatidabbau freigesetzte Aminosäuren genau so in den Stoffwechsel eingeschleust und verbrannt, wie bereits vorher in freier Form im Hirngewebe vorhandene Säuren. Nur wenn der Phosphatidabbau schneller verläuft als die Weiterverarbeitung dabei auftretender Bruchstücke, kann es zu ihrer Anhäufung kommen. Könnten alle Stoffwechselvorgänge blockiert werden, die solche Bruchstücke laufend beseitigen, dürften sie sich in noch höherer Konzentration anhäufen.

Auch insofern ist das System vielleicht nicht ganz geschlossen, als ausser mit einem Lipoidabbau, wahrscheinlich auch mit einem gewissen Abbau von Proteinen zu rechnen ist (78). Dabei könnten ebenfalls Aminosäuren frei werden.

Die Vermehrung von freiem Cystin, der einzigen nicht am Aufbau der Phosphatide beteiligten Aminosäure, ist schwierig zu deuten. Möglicherweise stammt sie aus dem im Gehirn reichlich vorhandenen (8), aber von uns nicht bestimmten Glutathion. Seine Menge würde zur Erklärung des beobachteten Cystinanstiegs ausreichen. Die bei einem angenommenen Glutathionabbau ebenfalls freiwerdenden Aminosäuren Glutaminsäure und Glycin dürften sofort weiter abgebaut werden, oder entziehen sich im viel grösseren "pool" dieser Aminosäuren dem Nachweis. Beim Cystin ist die normale Konzentration viel kleiner, ferner scheint ein weiterer Abbau nicht so schnell möglich. Freiwerdendes Cystin lässt sich daher leichter erfassen.

Mengenmässig kompensiert oder übertrifft die hier zum ersten Mal beobachtete Zunahme gewisser Aminosäuren die gleichzeitige Abnahme aller anderen Aminosäuren mit Ausnahme der Glutaminsäure. Wird daher nur diese einzeln, die übrigen Aminosäuren aber gemeinsam als freier α -Amino-Stickstoff kolorimetrisch bestimmt, dann wird man zwangsläufig zu dem irrtümlichen Ergebnis kommen, allein die Glutaminsäure sei abgefallen, alle übrigen Aminosäuren aber gleich geblieben. Wahrscheinlich ist das Ergebnis von Dawson so (73) verständlich, der über einen Abfall lediglich der Glutaminsäure bei Gleichbleiben des Gesamt-Amino-Stickstoffs berichtet.

Zusammengefasst scheinen unsere Ergebnisse die Ansicht zu stützen, dass das Gehirn im Notfall auch andere Stoffe als Glukose - das physiologische Substrat seines oxydativen Stoffwechsels - (129-132) zur Energielieferung heranziehen kann.

Dafür spricht heute bereits eine Vielzahl experimenteller Befunde: Mit glukosefreier Erythrocytensuspension durchströmte Katzensgehirne behalten ihre volle funktionelle Aktivität für fast zwei Stunden, ohne dass ihre Kohlenhydratvorräte dabei abnehmen. Da der O_2 -Verbrauch hoch bleibt, müssen andere endogene Substrate verbrannt werden (77). Während Metrazol- oder Elektrokrämpfen steigt der O_2 -Verbrauch sogar noch um das Zwei- bis Dreifache (133). Dabei verschwinden grössere Mengen von Proteinen und Phospholipiden. Selbst bei Gegenwart von Glukose steigt infolge der gesteigerten Stoffwechselaktivität während Krampftätigkeit (134-138) die aus der Verbrennung anderer Substrate stammende Kohlensäure (76). Auch der periphere Nerv ist in vitro bei vermehrtem Energiebedarf zur Oxy-

dation von Lipoiden und Eiweissen befähigt (139-140). Am Menschen wurde im Insulinkoma ein höherer O_2 -Verbrauch gemessen, als für die Oxydation der aus dem Blut entnommenen Glukose notwendig gewesen wäre (129). Erbslöh, Bernsmeier und Hillesheim (141) zeigten an unserer Klinik, dass auch bei anderen Zuckerverwertungsstörungen der Glukoseverbrauch stärker absinkt als der O_2 -Verbrauch. Der Sauerstoff wird also auch hier teilweise zur Oxydation anderer Substrate verwendet. Das gleiche fanden Holmes, Gerard und Solomon für den stimulierten peripheren Nerven (142). Da die Bluthirnschranke eine schnelle Aufnahme anderer energieliefernder Substrate aus dem Blut weitgehend ausschliesst, bleibt nur der Rückgriff auf bereits im Gehirn vorhandene, sonst als Strukturbestandteile angesehene Stoffe.

Ob alle von uns beobachteten Veränderungen ein spezifischer Effekt der Insulin-Hypoglykämie sind, oder ob sie z. T. sekundär durch die mit erheblich grösseren Energiebedarf einhergehende (134-138) Krampftätigkeit verursacht werden, vermögen wir nicht zu entscheiden. Dazu wären Versuche mit Krampfgiften, mit Elektroschock, mit verschiedenen Fermentblockern usw. erforderlich. Dass der Abbau von spezifischen Strukturbestandteilen des Gehirns, gleich auf welche Weise er nun entsteht, für dieses nicht belanglos sein kann (21), sondern von einem gewissen Grad an zu irreversiblen, oder schwer reparablen Schäden führt, ist einleuchtend. Pathologische Veränderungen der Gehirnlipide sind stets auch mit pathologischen Verhaltensweisen verbunden (21). Die dem Kliniker bekannte Tatsache, dass kurz nach einem schweren Insulinschock eine erneute Hypoglykämie bedeutend schlechter vertragen wird und oft zu erheblichen Schäden führt, dürfte mit dem unter physiologischen Verhältnissen ziemlich langsamen Phosphatidstoffwechsel des Gehirns (24, 32, 46-54) zusammenhängen, der die schnelle Reparat ion auch eines begrenzten, nicht zum Zelluntergang führenden Phosphatidabbau- es erschweren muss.

Das Fehlen einer eigenen Schranke zwischen Gehirn und Liquor lässt für die Klinik aus der relativ einfachen Bestimmung von Äthanolamin und anderen Phosphatidbausteinen, wie Serin, Cholin und Inosit im Liquor die Möglichkeit erwarten, einen plötzlichen Phosphatidabbau im Gehirn auch am Menschen objektivieren zu können. -

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Im Hirnextrakt von normalen und von im Insulinschock getöteten Ratten wurde freies Äthanolamin, Phosphoäthanolamin und 14 verschiedene Aminosäuren nebeneinander quantitativ bestimmt. 6 weitere Aminosäuren, Cholin und einige unbekannte Substanzen wurden qualitativ nachgewiesen. Unsere Werte stimmen gut mit den Literaturwerten überein.
- 2) Bei normalen Ratten fand sich für sämtliche untersuchten Stoffe eine äusserst geringe individuelle Streubreite. Das Aminosäurespektrum des normalen Gehirns ist danach ziemlich konstant. Es gleicht weitgehend dem des Liquors, unterscheidet sich jedoch von dem des Blutplasmas. Dies spricht gegen die Existenz einer eigenen Hirn-Liquorschranke.
- 3) Im Insulinkoma wurde ein erheblicher Anstieg der Phosphatidbausteine Serin, Äthanolamin, Phosphoäthanolamin und Cholin beobachtet. Dies spricht für einen Phosphatidabbau während der Insulinhypoglykämie. Ferner war freies Cystin vermehrt.
- 4) Die meisten übrigen Aminosäuren fallen während der Insulinhypoglykämie stark ab. Wahrscheinlich werden sie an Stelle der Glukose metabolisiert. Ihr Abfall kompensiert zum Teil den Anstieg der Phosphatidbausteine Serin, Äthanolamin und Phosphoäthanolamin, so dass sich der Gesamt-Amino-N wenig ändert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) H.G. KNAUFF, W. MIALKOWSKY u. H. ZICKGRAF:
Über die freien Aminosäuren des Liquor cerebrospinalis und ihr Nachweis mit kombinierten papierchromatographischen und elektrophoretographischen Methoden.
(Z.f. klin. Med. 155, 483, 1959)
- 2) H.G. KNAUFF u. H. ZICKGRAF:
Über das Vorkommen von freiem Ätanolamin (Colamin) im Liquor des Menschen.
(Z. f. physiol. Chem. 312, 264, 1958)
- 3) H.G. KNAUFF u. A. REITLINGER:
Über das Spektrum der freien Plasma-Aminosäuren bei Gesunden und bei Leberkranken.
(noch unveröffentlicht)
- 4) D.M. WALKER:
The free amino acids occurring in the body tissues and blood of the rat and of the cow.
(Biochem. J. 52, 679, 1952)
- 5) S.J. THANNHAUSER, J. BENOTTI u. H. REINSTEIN:
The lecithin, cephalin and sphingomyelin content of normal human organs.
(J. biol. Chem. 129, 709, 1936)
- 6) C. ARTOM:
Some data on the distribution of individual phospholipids in rat tissues and in human plasma.
(J. biol. Chem. 157, 595, 1945)
- 7) H.H. WILLIAMS, H. GALBRAITH, M. KAUCHER, E.Z. MAYER, A.J. RICHARDS, I.G. MACY:
The effect of growth on the lipid composition of rat tissues.
(J. biol. Chem. 161, 475, 1945)
- 8) H.H. TALLAN, S. MOORE u. W.H. STEIN:
Studies on the free amino acids and related compounds in the tissues of the cat.
(J. biol. Chem. 211, 927, 1954)
- 9) S. FRÄNKEL u. O. GILBERT:
Über die Darstellung von Phosphosulfatiden aus Gehirn.
(Biochem. Z. 124, 206, 1921)

- 10) S. FRÄNKEL u. O. KARPEN:
Über die Hypohirnsäure, ein neues Triamino-monophosphorsulfatid
aus Menschenhirn.
(Biochem. Z. 157, 414, 1925)
- 11) A.C. JOHNSON, A.R. McNABB, R.J. ROSSITER:
Lipids of normal brain.
(Biochem. J. 43, 573, 1948)
- 12) A.C. JOHNSON, A.R. McNABB, R.J. ROSSITER:
Concentration of lipids in the brain of infants and adults,
(Biochem. J. 44, 494, 1949)
- 13) E. KLENK u. P. BÖHM:
Zur Kenntnis der Kephalinfraktion des Gehirns.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 288, 98, 1951)
- 14) E. KLENK: in B. Flaschenträger u. E. Lehnarts: Physiologische Chemie.
Bd. I S. 372 Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951.
- 15) R. FEULGEN u. Th. BERSIN:
Zur Kenntnis des Plasmalogens. IV. Mitt. Eine neue Gruppe von
Phosphatiden (Acetphosphatide).
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 260, 217, 1939)
- 16) M. ANCHEL u. H. WAELSCH:
The higher fatty aldehydes. II. Behavior of the aldehydes and
their derivatives in the fuchsin test.
(J. biol. Chem. 152, 501, 1944)
- 17) F. LEUPOLD:
Über die Aldehyde der Acetalphosphatide des Gehirns.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 285, 182, 1950)
- 18) S.J. THANNHAUSER, H.F. BONCOLDI u. G. SCHMIDT:
Studies of acetal phospholipides of brain.
(J. biol. Chem. 188, 417, 1951)
- 19) E. KLENK, H. DEBUCH u. H. DANN:
Zur Kenntnis des Gehirnlecithins.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 292, 241, 1953)
- 20) A. STAMMLER, U. STAMMLER, H. DEBUCH:
Die quantitative Verteilung des Plasmalogens im Gehirn.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 296, 80, 1954)
- 21) G.H. SLOANE-STANLEY:
Lipids of the central nervous system.
(Biochem. J. 50, XXIV, 1952)

- 22) R. M. C. DAWSON:
Studies on the labelling of brain phospholipids with radioactive phosphorus.
(Biochem. J. 57, 237, 1954)
- 23) K. P. McCONNEL u. R. G. SINCLAIR:
Evidence of selection in the building up of brain lecithins and cephalins.
(J. biol. Chem. 118, 131, 1937)
- 24) I. L. CHAIKOFF:
The application of building agents to the study of phospholipid metabolism.
(Phys. Rev. 22, 201, 1942)
- 25) B. A. FRIES, H. SCHACHNER u. I. L. CHAIKOFF:
The in vitro formation of phospholipid by brain and nerve with radioactive phosphorus as indicator.
(J. biol. Chem. 144, 59, 1952)
- 26) G. POPJAK u. H. MUIR:
In search of a phospholipin precursor.
(Biochem. J. 46, 103, 1949)
- 27) L. W. TYRRELL:
A cephalinase in nervous tissue.
(Nature 166, 310, 1950)
- 28) G. H. SLOANE-STANLEY:
The rapid enzymic breakdown of a constituent of kephalin by brain homogenates.
(Biochem. J. 49, IV, 1951)
- 29) G. B. ANSELL u. R. M. C. DAWSON:
Ethanolamin o-phosphoric acid in rat brain.
(Biochem. J. 50, 241, 1951/52)
- 30) G. B. ANSELL u. J. M. NORMAN:
Glycerylphosphorylethanolamine in rat brain.
(Biochem. J. 55, 768, 1953)
- 31) G. H. SLOANE-STANLEY:
Anaerobic reaktionen of phospholipids in brain suspensions.
(Biochem. J. 53, 613, 1953)
- 32) R. M. C. DAWSON:
The mesurement of ^{32}P -labelling of individual kephalins and lecithins in a small sample of tissue.
(Biochem. Biophys. Act. 14, 374, 1954)

- 33) M. FINDLAY, W.L. MAGEE u. R.J. ROSSITER:
Incorporation of radioactive phosphate into lipids and pentosenucleid acid of cat brain slices. The effect of inorganic ions.
(Biochem. J. 58, 236, 1954)
- 34) W.L. MAGEE, J.F. BERRY u. R.J. ROSSITER:
Effect of chlorpromazine and azacyclonol on the labelling of phosphatides in brain slices.
(Biochem. Biophys. Act. 21, 408, 1956)
- 35) G.B. ANSELL u. A. MORGAN:
The effects of thiopentone, azacyclonol (Frequel) and reserpine on rat brain phospholipid metabolism in vivo.
(Biochem. J. 69, 30P, 1958)
- 36) F. PLAUT:
Die Entstehung des Liquor cerebrospinalis, in A. Bethe, G.v. Bergmann, G. Emden u. A. Ellinger: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Springer-Verlag Berlin 1927.
- 37) F. LÜTHY:
Der Liquor cerebrospinalis im Handbuch der Inneren Medizin
5. Band, I. Teil, Neurologie I.
- 38) R.B. BOURDILLON, M. FISCHER-WILLIAMS, H.V. SMITH u. K.B. TAYLOR:
The entry of radiosodium and of bromide into human cerebrospinal fluid.
(J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatr. 20, 79, 1957)
- 39) H. BAUER u. P. BOESCHE:
Die freien Aminosäuren des Liquors bei der multiblen Sklerose.
(Klin. Wschr. 35, 511, 1957)
- 40) G. QUADBECK u. H. HELMCHEN:
Die Blut-Hirnschranke.
(Deut. Med. Wschr. 82, 1377, 1957)
- 41) B.K. BHATTACHARYA u. W. FELDBERG:
Perfusion of cerebral ventrikels: Assay of pharmacologically active substances in the effluent from cisterna and aqueduct.
(Brit. J. Pharmacol. 13, 163, 1958)
- 42) F.C. MAC INTOSH u. P.E. OBORIN:
(Abstr. XIX int. physiol. Congr. Montreal p. 580, 1953. cit. nach 41)

- 43) McILWEIN:
Biochemistry of the central nervous system.
(I. I. A. Churchill, London 1955)
- 44) K.P. STRICKLAND:
(Canad. J. Med. Sci. 30, 484, 1952, cit. nach R. M. C. Dawson
Biochem. J. 57, 243, 1954)
- 45) R. M. C. DAWSON u. D. RICHTER:
The phosphorus metabolism of the brain.
Proc. Roy. Soc. London. Ser. B. 137, 252, 1950)
- 46) I. PERLMANN, S. RUBEN u. I. L. CHAIKOFF:
Radioactive Phosphorus as an indicator of phospholipid metabolism.
(J. biol. Chem. 122, 169, 1937)
- 47) C. ARTOM, G. SARZANA, C. PERRIER, M. SANTANGELO, E. SEGRÉ:
Rate of "Organification" of phosphorus in animal tissues.
(Nature 139, 836, 1937)
- 48) W. E. COHN u. D. M. GREENBERG:
Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive
isotopes. I. Absorption, distribution and exchange of phosphorus.
(J. biol. Chem. 123, 185, 1938)
- 49) G. W. CHANGUS, I. L. CHAIKOFF, S. RUBEN:
Radioactive phosphorus as an indicator of phospholipid metabolism.
IV. The Phospholipid metabolism of the brain.
(J. biol. Chem. 126, 493, 1958)
- 50) B. CAVANAGH u. H. S. RAGER:
A study of the passage of fatty acids of food into lipins and glycerides
of the body using deuterium as an indicator.
(Biochem. J. 33, 17, 1939)
- 51) B. A. FRIES, G. W. CHANGUS u. I. L. CHAIKOFF:
Radioactive phosphorus as an indicator of phospholipid metabolism.
(J. biol. Chem. 132, 23, 1940)
- 52) B. A. FRIES u. I. L. CHAIKOFF:
Factors influencing recovery of injected labeled phosphorus in
various organs of the rat.
(J. biol. Chem. 141, 479, 1941)
- 53) A. J. SAMUELS, L. L. BOYARSKY, R. W. GERARD, B. LIBET, M. BRUST:
Distribution exchange and migration of phosphate compounds in
the nervous system.
(Am. J. Physiol. 164, 1, 1951)

- 54) G. HEVESY u. L. HAHN:
(Biol. Medd., Kbh 15, 5, 1940. cit nach 22)
- 55) E. CHARGAFF, K.B. OLSEN, P.F. PARTINGTON:
The formation of phosphatides in the organism under normal and pathological conditions.
(J. biol. Chem. 134, 505, 1940)
- 56) J. FOLCH u. A. SCHNEIDER:
An amino acid constituent of ox brain cephalin.
(J. biol. Chem. 137, 51, 1941)
- 57) J. FOLCH:
The isolation of phosphatidyl serine from brain cephalin and identification of the serine component.
(J. biol. Chem. 139, 973, 1941)
- 58) K. SCHUWIRTH:
Serin als stickstoffhaltiger Bestandteil der Glycerinphosphatide aus Menschengehirn.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 277, 87, 1943)
- 59) K. SCHUWIRTH:
Serin als stickstoffhaltiger Bestandteil der Glycerinphosphatide des Menschengehirns.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 270, I, 1941)
- 60) J. FOLCH:
Complete fractionation of brain cephalin: Isolation from it of phosphatidyl serine, phosphatidyl ethanolamin and diphosphoinositide.
(J. biol. Chem. 177, 497, 1949)
Brain diphosphoinositide, a new phosphatide having inositol metadiphosphate as a constituent.
(J. biol. Chem. 177, 505, 1949)
- 61) I.H. PAGE, L. PASTERNAK u. M.L. BURT:
Einfluss des Insulins im akuten Versuch auf die Blut- und Organlipide.
(Biochem. Z. 231, 113, 1931)
- 62) L.O. RANDALL:
Effect of repeated insulin hypoglycemia on the lipid composition of rabbit tissues.
(J. biol. Chem. 133, 129, 1940)
- 63) E. MCGHEE, E. PAPAGEORGE, W.L. BLOOM u. G.T. LEWIS:
Effect of hypoinsulinism on brain phospholipide.
(J. biol. Chem. 190, 127, 1951)

- 64) N. A. SCHERESCHEWSKY, N. MOGILNITZKY u. A. W. GORJAEWA:
Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Insulinvergiftung.
(Endocrinologie 5, 204, 1929)
- 65) M. GOZZANO:
Alterazioni istologiche del sistema nervosa nell' intossicazione
da insulina.
(Boll. d. Soc. ital. die biol. sper. 4, 73, 1929)
- 66) A. TEERBRÜGGE:
Anatomischer Befund bei spontaner Hypoglycämie infolge multipler
Pancreasinseladenome.
(Betr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 88, 37, 1932)
- 67) G. BODECHTEL:
Der hypoglycämische Schock und seine Wirkung auf das ZNS.
(Dt. Arch. Klin. Med. 175, 188, 1933)
- 68) L. DUEMER, B. OSTERTAG u. S. THANNHAUSER:
Klinik und pathologische Anatomie der Insulinvergiftung an Tieren.
(Klin. Wschr. 12, 1054, 1933)
- 69) A. STIEF u. L. TOKAY:
Beiträge zur Histopathologie und Pathogenese der experimentellen
Insulinvergiftung.
(Zschf. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 139, 434, 1932.
153, 561, 1935.)
- 70) N. TANI:
Experimentelle Beiträge zum Insulinkrampf.
(Psychiatr. et neurol. jap. 39, 5, 1935,
abstr., Zentralbl. f. d. Neurol. u. Psychiatr. 80, 30, 1936)
- 71) A. WEIL, E. LIEBERT u. G. HEILBRUNN:
Histological changes in the brain in experimental hyperinsulinism.
(Arch. Neurol. & Psychiatr. 39a, 467, 1938)
- 72) H. YANNET:
Effect of prolonged insulin hypoglycemia on distribution of water
and electrolytes in brain and in muscle.
(Arch. Neurol. & Psychiatr. 42, 237, 1939)
- 73) R. M. C. DAWSON:
Effect of insulin hypoglycemia on brain glutamate.
(Nature 164, 1097, 1949)

- 74) R.M.C. DAWSON:
Studies on the glutamine and glutamic acid content of the rat brain during insulin hypoglycemia.
(Biochem. J. 386, 1950)
- 75) R.O. CRAVIOTO, G. MASSIEU u. J.J. ISQUIERDO:
Free amino acids in rat brain during insulin shock.
(Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 78, 856, 1951)
- 76) C. ALLWEIS u. J. MAGNES:
Metabolism of the perfused cat brain during metrazol convulsions and electroshock.
(Nature 181, 626, 1958)
- 77) A. GEIGER, J. MAGNES u. R.S. GEIGER:
Survival of the perfused cats brain in the absence of glucose.
(Nature 170, 754, 1952)
- 78) L.G. ABOOD u. A. GEIGER:
Breakdown of proteins and lipids during glucose-free perfusion of the cat's brain.
(Am. J. Physiol. 182, 537, 1955)
- 79) A. GEIGER, J. DOBKIN u. J. MAGNES:
Accummulation of acid-soluble nitrogen in the brain cortex of cats during stimulation.
(Science 118, 655, 1953)
- 80) G.B. ANSELL u. D. RICHTER:
Evidence for a "Neutral proteinase" in brain tissue.
(Biochim. Biophys. Act. 13, 92, 1954)
- 81) P.E. SCHURR, H.T. THOMPSON, L.M. HENDERSON u. C.A. ELVEHJEM:
A method for determination of free amino acids in rat organs and tissues.
(J. biol. Chem. 182, 29, 1950)
- 82) D. RICHTER u. R.M.C. DAWSON:
The ammonia and glutamine content of the brain.
(J. biol. Chem. 176, 1199, 1948)
- 83) R.M.C. DAWSON:
The metabolism and glutamic acid content of rat brain in relation to thiopentone anaesthesia.
(Biochem. J. 49, 138, 1951)

- 84) R. CONSDEN, A.H. GORDON, A.J. MARTIN:
The identification of lower peptides in complex mixtures.
(Biochem. J. 41, 590, 1947)
- 85) G. WERNER u. O. WESTPHAL:
Stofftrennungen durch Hochspannungspapiererelektrophorese.
(Angew. Chem. 67, 251, 1955)
- 86) A.L. LEVY u. D. CHUNG:
Two-dimensional chromatography of amino acids on buffer paper.
(Analyt. Chem. 25, 396, 1953)
- 87) R. ACHER, C. FROMAGEOT et M. JUTISZ:
Séparation chromatographique d'acides aminés et de peptides.
(Biochim. biophys. Act. 5, 81, 1950)
- 88) PAULY:
(cit nach F. Turba: Chrom. Methoden in der Protein Chemie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer Verlag 1954)
- 89) F. TURBA:
Chrom. Methoden in der Protein Chemie. S. 89 Berlin-Göttingen-
Heidelberg. Springer Verlag 1954
- 90) C. LEVINE u. E. CHARGAFF:
(J. biol. Chem. 192, 645, 1951)
- 91) T.H. BEVAN, G.I. GREGORY, T. MALKIN u. A.G. POOLE:
(J. chem. Soc. London, 1951, 841)
- 92) F. BODE:
Eine Vereinfachung und Verbesserung der Methode zur quantitativen
Bestimmung von Aminosäuren und Peptiden mittels des Ninhydrin-
Kupferkomplexes.
(Biochem. Z. 326, 433, 1955)
- 93) W. GRASSMANN, K. HANNIG u. M. PLÖCKL:
Eine Methode der quantitativen Bestimmung der Aminosäurezusam-
mensetzung von Eiweißhydrolysaten durch Kombination von Elektro-
phorese und Chromatographie.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 299, 258, 1955)
- 94) R. STROBL:
Zur Konstitution des Insulins und chromatographische methodische
Entwicklungen.
(Dissertat. München 1957)

- 95) H.G. KNAUFF, P. DIETERLE u. H. ZICKGRAF:
Quantitative Bestimmung von 21 freien Plasma-Aminosäuren bei
gesunden Versuchspersonen.
(Hoppe-Seylers Z.f. physiol. Chem. 316, 186, 1959)
- 96) H.A. KREBS, L.V. EGGLESTON u. R. HEMS:
Distribution of glutamine and glutamic acid in animal tissues.
(Biochem. J. 44, 159, 1949)
- 97) J. AWAPARA, A.J. LANDUA, R. FUERST u. B. SEALE:
Free γ -amino-butyric acid in brain.
(J. biol. Chem. 187, 35, 1950)
- 98) J. AWAPARA, A.J. LANDUA, R. FUERST:
Distribution of amino acids and related substances in organs of the
rat.
(Biochim. Biophys. Act. 5, 457, 1950)
- 99) P.E. SCHURR, H.T. THOMPSON, L.M. HENDERSON, J.N. WILLIAMS u.
C.A. ELVEHJEM:
The determination of free amino acids in rat tissue.
(J. biol. Chem. 182, 39, 1950)
- 100) P. SCHWERIN, S.P. BESSMAN, H. WAELSCH:
The uptake of glutamic acid and glutamine by brain and other
tissues of the rat and mouse.
(J. biol. Chem. 184, 37, 1950)
- 101) H. TIGERMAN u. R. MAC VICAR:
Glutamine, glutamic acid, ammonia administration and tissue
glutamine.
(J. biol. Chem. 189, 793, 1951)
- 102) G.B. ANSELL u. D. RICHTER:
A note on the free amino acid content of rat brain.
(Biochem. j. 57, 70, 1954)
- 103) H.G. KNAUFF u. F. WINDSHEIMER:
Quantitative Bestimmung der Blutaminosäuren bei der normalen und
bei der mit Tetrachlorkohlenstoff vergifteten Ratte.
(noch unveröffentlicht)
- 104) F. IRREVERRE, R.L. EVANS, A.R. HAYDEN u. R. SILBER:
Occurrence of gamma-guanidinobutyric acid.
(Nature 180, 704, 1957)

- 105) J.D. SALOMON, S.W. HIER, O. BERGEIM:
Free amino acids in cerebrospinal fluid.
(J. biol. Chem. 171, 695, 1947)
- 106) L. LOGOTHETIS:
A study of free amino acids in the human cerebrospinal fluid.
(Neurology (Minneap.) 5, 767, 1955)
- 107) B.S. WALKER, N.C. TELLES, E.J. PASTORE:
Amino acids of the cerebrospinal fluid.
(A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 73, 149, 1955)
- 108) H. SCHÖNENBERG:
Die Papierchromatographie des Liquor cerebrospinalis.
(Nervenarzt 27, 54, 1956)
- 109) S.W. HIER u. O. BERGEIM:
The microbiological determination of certain free amino acids in human and dog plasma.
(J. biol. Chem. 163, 129, 1946)
- 110) W.H. STEIN u. S. MOORE:
The free amino acids of human blood plasma.
(J. biol. Chem. 211, 911, 1954)
- 111) R.H. McMENAMY, C.C. LUND, J.L. ONCLEY:
Unbound amino acid concentrations in human blood plasma.
(J. clin. Invest. 36, 1672, 1957)
- 112) J.J. KELLEY u. H.A. WAISMAN:
Quantitative plasma amino acid values in leucemic blood.
(J. Haematology 12, 635, 1957)
- 113) D. MÜTING:
Der Aminosäurehaushalt des Menschen.
(Arzneimittel-Forsch. 8. Beiheft, 79, 1958)
- 114) H.T. THOMPSON, P.E. SCHURR, L.M. HENDERSON u. C.A. ELVEHJEM:
The influence of fasting and nitrogen deprivation on the concentration of free amino acids in rat tissues.
(J. biol. Chem. 182, 47, 1950)
- 115) J.N. WILLIAMS, P.E. SCHURR, C.A. ELVEHJEM:
The influence of chilling and exercise on free amino acid concentration in rat tissues.
(J. biol. Chem. 182, 55, 1950)

- 116) J.M. WALSHE, L. de CARLI u. C.S. DAVIDSON:
Some factors influencing cerebral oxydation in relation to hepatic coma.
(Clinical Sci. 17, 11, 1958)
- 117) H. WEIL-MALHERBE:
Glutamic acid and its relation to the nervous system.
(Biochem. J. 50, XXIII, 1952)
- 118) H. WEIL-MALHERBE:
Studies on brain metabolism. I. The metabolism of glutamic acid in brain.
(Biochem. J. 30, 665, 1936)
- 119) J.M. WALSHE, L. de CARLI u. C.S. DAVIDSON:
Some factors influencing cerebral ammonia production in relation to hepatic coma.
(Clin. Sci. 17, 27, 1958)
- 120) E. ROBERTS u. S. FRÄNKEL:
 γ -Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid.
(J. biol. Chem. 187, 55, 1950)
- 121) E. ROBERTS, M. ROTHSTEIN u. C.F. BAXTER:
Some metabolic studies of γ -aminobutyric acid.
(Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 97, 796, 1958)
- 122) H. TAKAHASHI, A. NAGASHIMA u. C. KOSHINO:
Effect of γ -aminobutyryl-choline upon the electrical activity of the cerebral cortex.
(Nature 182, 1443, 1958)
- 123) E. ROBERTS u. C. BAXTER:
Metabolic studies with γ -aminobutyric acid.
(Proc. Am. Acad. Neurol. 1957 cit. nach 125)
- 124) D.P. PURPURA, M. GIRADO, T.G. SMITH u. J.A. GOMEZ:
Synaptic effects of systemic γ -aminobutyric acid in cortical regions of increased vascular permeability.
(Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 97, 348, 1958)
- 125) D.P. PURPURA, M. GIRADO, T.G. SMITH u. J.A. GOMEZ:
Effects of systematically administered ω -Amino and guanidino acids on spontaneous and evoked cortical activity in regions of blood-brain barrier destruction.
(EEG Clin. Neurophysiol. 10, 677, 1958)

- 126) F. FRIEDBERG u. D.M. GREENBERG:
 Partition of intravenously administered amino acids in blood and tissues.
 (J. biol. Chem. 168, 411, 1947)
- 127) H. WAELSCH:
 (Lancet 1949 II, 1, cit. nach 74)
- 128) H. WEIL-MALHERBE:
 (J. ment. Sci. 95, 930, 1949, cit. nach 74)
- 129) S.S. KETY, R.B. WOODFORD, M.H. HARMEL, F.A. FREYHAN,
 K.E. APPEL, C.F. SCHMIDT:
 Cerebral blood flow and metabolism in Schizophrenia.
 (Am. J. Psychiatr. 104, 765, 1947/48)
- 130) H.E. HIMWICH u. L.H. NAHUM:
 The respiratory quotient of brain.
 (Am. J. Physiol. 90, 389, 1929, 101, 446, 1932)
- 131) H.E. HIMWICH, K.M. BOWMAN, J. WORTIS u. J.F. FAZEKAS:
 Biochemical changes occurring in the cerebral blood during the insulin treatment of Schizophrenia.
 (J. Nerv. & Ment. Dis. 89, 273, 1939)
- 132) J.F. FAZEKAS, R.W. ALMAN u. A.E. PARRISH:
 Irreversible posthypoglycemic coma.
 (Am. J. m. Sci. 222, 640, 1951)
- 133) C. ALLWEIS u. J. MAGNES:
 (Abstr. 20th Int. Physiol. Congr. 21, 1956, cit nach 76)
- 134) S.B. WORTIS, D. SHASKAN, D. IMPASTATO u. R. ALIMANSI:
 (Am. J. Psychiatr. 98, 354, 1941/42, cit. nach H. Coper,
 H. Herken u. W. Kovarsky: Die freien Nucleotide des Gehirns im generalisierten Krampfanfall. Arch. exp. Path. & Pharm. 234, 455, 1958)
- 135) C.F. SCHMIDT, S.S. KETY u. H.H. PENNES:
 (Am.J. Physiol. 143, 33, 1945, cit. nach 43)
- 136) A. GEIGER u. G. MAGNES:
 (Am. J. Physiol. 149, 517, 1947, cit. nach 134)
- 137) W. GERARD:
 (Neurochemistry, Charles C. Thomas, Publ. Springf. 1955,
 S. 475 cit. nach 134)

138) W.E. STONE:

(Neurochemistry, Charles C. Thomas, Publ. Springf. 1955, S. 499
cit. nach 134)

139) H. HYDEN:

(Symp. Soc. Exp. Biol. 1, 150, 1947, cit. nach 76)

140) L.J. MULLINS:

(Am. J. Physiol. 175, 358, 1953, cit. nach 76)

141) F. ERBSLÖH, A. BERNSMEIER u. H.R. HILLESHEIM:

Der Glukoseverbrauch des Gehirns und seine Abhängigkeit von der
Leber.

(Arch. f. Psychiatr. u. Z.d. ges. Neurol. 196, 611, 1958)

142) E.G. HOLMES, R.W. GERARD u. E.I. HOLMES:

Studies on nerve metabolism. VI. The carbohydrate metabolism
of active nerve.

(Am. J. Physiol. 93, 342, 1930)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
Dr. H. ZICKGRAF für die Übernahme der Arbeit
danken.

Herrn Dr. H.G. KNAUFF danke ich besonders für
die Überlassung des Themas, für die Bereitstellung
eines Laborplatzes und der erforderlichen Mittel,
sowie für die Hilfe und sachlichen Anregungen bei
der Ausführung und Zusammenstellung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 12.12.33 wurde ich, Franz Ludwig Böck, als Sohn des Dipl. agr. Franz Böck und dessen Ehefrau Erna, geb. Walde in Bamberg geboren.

Die Volksschule besuchte ich 3 Jahre in München und ein viertes in Ohlstadt, wohin wir während des Krieges evakuiert wurden. Daraufhin die ORS in Garmisch. Meine Reifeprüfung absolvierte ich, da wir wieder nach München zogen, an der Gisela-ORS. Anschliessend studierte ich 11 Semester Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Physikum legte ich im Februar 1958 ab, die ärztliche Prüfung im Juni 1961.

